

16.7.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 7月17日

出願番号
Application Number: 特願2003-198476
[ST. 10/C]: [JP2003-198476]

出願人
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

REC'D 10 SEP 2004

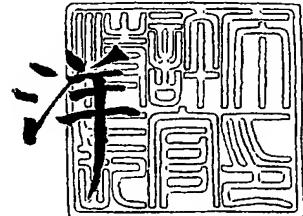
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 P02981507
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
【住所又は居所】 群馬県前橋市六供町301-1 オーネストマンション
201
【氏名】 矢澤 伸
【発明者】
【住所又は居所】 群馬県高崎市飯塚町1100-24 アミューズ飯塚2
02
【氏名】 高井 泉
【発明者】
【住所又は居所】 群馬県高崎市大沢町227-3 ファミールスズキ9号
【氏名】 西村 東洋
【特許出願人】
【識別番号】 000153258
【氏名又は名称】 株式会社日本抗体研究所
【代理人】
【識別番号】 110000084
【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
【代表者】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
【識別番号】 100068700
【弁理士】
【氏名又は名称】 有賀 三幸
【選任した代理人】
【識別番号】 100077562
【弁理士】
【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100089048

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅野 康隆

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100117156

【弁理士】

【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

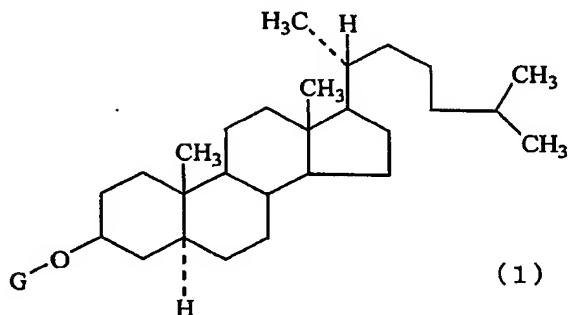
【書類名】 明細書

【発明の名称】 コレスタノール化合物含有リポソーム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式(1)：

【化1】



[式中、GはGlcNAc-Gal-、GlcNAc-Gal-Glc-、Fuc-Gal-、Gal-Glc-又はGal-を示す。]

で示されるコレスタノール化合物、リン脂質及び正電荷供与物質を含有するリポソーム。

【請求項 2】 正電荷供与物質が、脂肪族アミンである請求項1記載のリポソーム。

【請求項 3】 請求項1又は2記載のリポソームを含有する抗癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗癌剤として有用なコレスタノール化合物を含有するリポソームに関する。

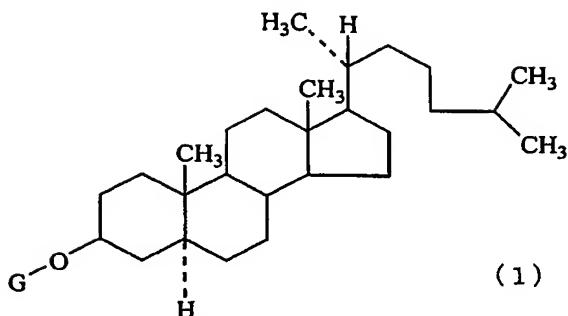
【0002】

【従来の技術】

コレステロールのB環の二重結合が飽和されたコレスタノールに糖鎖を結合させた下記のコレスタノール化合物(1)は、癌細胞の増殖抑制作用を有し、抗癌剤として有用な化合物である(特許文献1及び特許文献2参照)。

【0003】

【化2】



【0004】

[式中、GはGlcNAc-Gal-、GlcNAc-Gal-Glc-、Fuc-Gal-、Gal-Glc-又はGal-を示す。]

【0005】

コレステノールは、リン脂質二重膜、膜タンパク質等と共に細胞膜を構成するコレステロールと類似構造を有することから、細胞膜に親和性を有し、細胞に容易に取り込まれる。従って、上記のコレステノール化合物（1）は、これまで、種々の癌細胞に容易に取り込まれ十分にその効果を発揮できると考えられていた。

【0006】

しかしながら、本来、高い抗腫瘍活性を有するものであっても、癌種によっては、その効果を充分に発揮できない場合があった。

【0007】

【特許文献1】

特開平11-60592号公報

【特許文献2】

特開平2000-191685号公報

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、抗腫瘍剤として有用なコレステノール化合物の効果を最大限に発揮

し得る製剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

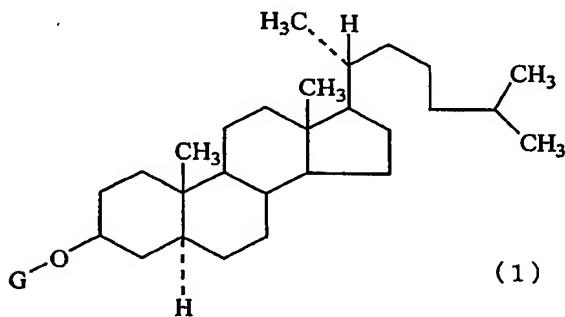
本発明者らは、斯かる実情に鑑み、上記コレスタノール化合物（1）の投与形態を種々検討したところ、膜脂質として少なくともリン脂質を用い、且つ正電荷供与物質を共存させて、コレスタノール化合物（1）をリポソーム化した場合に、コレスタノール化合物をそのまま投与した場合には殆ど効果を示さなかった腫瘍株に対しても強い抗腫瘍活性を示し、抗癌剤としてより有用な製剤となり得ることを見出した。

【0010】

すなわち本発明は、下記式（1）：

【0011】

【化3】



【0012】

[式中、GはGlcNAc-Gal-、GlcNAc-Gal-Glc-、Fuc-Gal-、Gal-Glc-又はGal-を示す。]

で示されるコレスタノール化合物、リン脂質及び正電荷供与物質を含有するリポソームを提供するものである。

【0013】

また、本発明は、当該リポソームを含有する抗癌剤を提供するものである。

【0014】

リポソームは、一般にリン脂質二重膜を形成した小胞球であり、薬剤を内部に

包み込む形で分散させ、細胞膜との融合により薬剤を細胞内に到達せしめることを目的として作製されるものである。即ち、リポソーム自体は、元来細胞膜に対して親和性を有する点で、単にコレスタノール化合物（1）と同類の性質を有するに過ぎぬものと考えられていた。従って、当該コレスタノール化合物をリポソーム化することにより、当該化合物の抗腫瘍活性が飛躍的に向上したことは、全く意外であった。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明リポソームに含有されるコレスタノール化合物（1）は、いずれも特開平11-60592号公報又は特開平2000-191685号公報に記載の公知化合物である。

斯かるコレスタノール化合物（1）のうち、GがGlcNAc-Gal-であるものは、好ましくはGlcNAc β 1, 3-Gal β -又はGlcNAc β 1, 4-Gal β -であり、GlcNAc-Gal-Glc-であるものは、好ましくはGlcNAc β 1, 3-Gal β 1, 4-Glc-であり、Fuc-Gal-であるものは、好ましくはFuc α 1, 3Gal-であり、Gal-Glc-であるものは、好ましくはGal β 1, 4Glc β -であり、Gal-であるものは、好ましくはGal β -である。

【0016】

従って、コレスタノール化合物（1）のうち好ましいものとしては、以下の化合物が挙げられる。

(1) G=GlcNAc-Gal-:

3- β -コレスタンイル 3-O-(2-アセタミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)- β -D-ガラクトピラノシド、

3- β -コレスタンイル 4-O-(2-アセタミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)- β -D-ガラクトピラノシド

(2) G=GlcNAc-Gal-Glc-:

3- β -コレスタンイル 4-O-[3-O-(2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)- β -D-ガラクトピラノシリル]- β -D-グ

ルコピラノシド

(3) G=F u c-G a l-:

3- β -コレステニル 3-O-(α -L-フコピラノシル)- β -D-ガラクトピラノシド

(4) G=G a l-G l c-:

3- β -コレステニル 4-O-(β -D-ガラクトピラノシル) β -D-グルコピラノシド

(5) G=G a l-:

3- β -コレステニル β -D-ガラクトピラノシド

【0017】

上記化合物は、いずれも特開平11-60592号公報又は特開平2000-191685号公報に記載の方法により製造することができる。

【0018】

本発明リポソームにおいて、コレステノール化合物(1)は、リン脂質1モルに対して、0.3~2.0モル、好ましくは0.8~1.5モル含有するのが好ましい。

【0019】

本発明のリポソームにおいては、膜成分脂質として少なくともリン脂質が用いられる。

斯かるリン脂質としては、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイールホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、ミリストイルパルミトイールホスファチジルコリン、ミリストイルステアロイルホスファチジルコリン、パルミトイールアラキドイルホスファチジルコリン等のホスファチジルコリン類、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸等が挙げられ、これらは天然、又は半合成若しくは全合成により得ることができる。また、水素添加リン脂質等の加工リン脂質を用いることもできる。斯かるリン脂質は、単独で用いてもよく、2種以上を混合して用いてもよい。

このうち、電気的中性で安定なりポソームを形成し得る点から、ホスファチジルコリン類を用いるのが好ましく、特に 1α -ジパルミトイルフォスファチジルコリン（DPPC）を用いるのが好ましい。

【0020】

正電荷供与物質は、脂質膜の表面を正に荷電させるために添加される物質である。リポソームの表面を正に荷電させることにより、膜表面が負の荷電状態にある細胞との無理のない接触が期待できる。

正電荷供与物質としては、ステアリルアミン、オレイルアミン等の脂肪族アミン、フルオレンエチルアミン等の芳香族アミンが挙げられ、このうち脂肪族アミンが好ましく、特にステアリルアミンを用いるのが好ましい。

正電荷供与物質は、リン脂質1モルに対して、0.04～0.15モル、好ましくは0.1～0.15モル含有するのが好ましい。

【0021】

本発明のリポソームには、上記成分の他に、膜構造の安定剤としてコレステロール、脂肪酸、ジアセチルホスフェート等を必要に応じて加えることができる。

【0022】

膜成分を分散させる水溶液としては、水、生理食塩水、各種緩衝液、糖類の水溶液及びこれらの混合物が好ましく用いられる。緩衝液としては、有機系、無機系を問わず体液水素イオン濃度付近に緩衝作用を有する緩衝液が好適に用いられ、例えばリン酸緩衝液を挙げることができる。

【0023】

本発明リポソームの調製は、特に限定されず常法に従って行えばよい。例えば特開昭57-82310号公報、特開昭60-12127号公報、特開昭60-58915号公報、特開平1-117824号公報、特開平1-167218号公報、特開平4-29925号公報、特開平9-87168号公報、Methods of Biochemical Analysis(1988)33, p337、或いは「リポソーム」（南江堂）に記載の方法に準じて行えばよい。

【0024】

以下に、特開平9-87168に記載された方法に準じた本発明リポソームの

調製手順について述べる。

【0025】

まず、コレスタンオール化合物（1）、リン脂質及び正電荷供与物質に有機溶媒及び水を加え混合した後、ロータリーエヴァポレーター等を用い完全に有機溶媒を除去し、次いで水分除去を行なう。ここで、膜成分物質、正電荷供与物質及びコレスタンオール化合物（1）の混合比率は、例えば、52:8:20（モル比）を例示できるが、その近辺の混合比率であれば特に問題はない。コレスタンオール化合物の混合比率が小さい場合はコレステロールに代表される膜構造安定剤を必要に応じて添加することができるが、該混合比率が高くなれば必ずしも膜構造の安定剤の添加を必要とはしない。

【0026】

有機溶媒は、水に対し不溶性の揮発性有機溶媒であれば特に制限はなく、例えばクロロホルム、クロルメタン、ベンゼン及びヘキサン等を用いることができ、溶解性を考慮する場合は、エタノールあるいはメタノール等の比較的極性の高い有機溶媒を適宜添加調製した混合有機溶媒を使用することができる。該混合有機溶媒と水との混合比率は、均一になる比率であれば、特に制限はない。

【0027】

また、水分を添加調製した場合、水分除去法としては凍結乾燥法がごく一般に用いられるが、これに限定されるものではなく、減圧デシケーター中で乾燥してもよい。水分除去後、前述の分散水溶液を添加し、Vortexミキサー等で浸透することによりリポソーム化が達成される。

【0028】

本発明リポソームの粒子径は、腫瘍抑制効果の点から10μm以下であるのが好ましく、3μm以下であるのがより好ましい。

リポソームのサイズを揃える場合は、例えば超音波処理、多孔質メンブレンフィルターに対する押し出し処理、高圧噴射乳化装置による処理、あるいはこれらを組み合わせることによってサイズの均一化が可能である。また、より小さいリポソーム粒子を得たい場合は、たとえば超音波処理時間を長くすることにより達成することができる。

【0029】

斯くして調製された本発明リポソームは、後記実施例に示すように、極めて優れた癌細胞の増殖阻害作用を有する。従って、当該リポソームを含有する製剤は、抗癌剤として有用である。

本発明の抗癌剤は、治療部位、治療目的に応じて適宜剤形を選択でき、リポソーム形状の安定性を損う添加剤等の使用がない限り、公知の調製方法に従い、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等とすることができます。

【0030】

経口用固体製剤を調製する場合は、本発明リポソームに、賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されるものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル starch、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

【0031】

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明リポソームに、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

【0032】

注射剤を調製する場合は、本発明リポソームに、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

【0033】

坐剤を調製する場合は、本発明リポソームに公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、更に必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

【0034】

軟膏剤を調製する場合は、本発明リポソームに、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等を必要に応じて配合し、常法により混合、製剤化することができる。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられ、保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

【0035】

貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すれば良い。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

【0036】

本発明抗癌剤の投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり、一概には決定できないが、通常成人1日あたり、コレステノール化合物（1）として約0.01～200mg/Kg、好適には0.1～50mg/Kgとすれば良く、これを1日一回又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

【0037】

【実施例】

次に、本発明を実施例により具体的に説明する。

実施例1 コレスタノール化合物のリポソーム化

コレスタノール化合物として、式(1)中のGが $\text{GalNAc}\beta 1, 4\text{Gal}$ である「 $\text{GalNAc}\beta 1, 4\text{GalChol}$ 」、Gが $\text{Fuc}\alpha 1, 3\text{Gal}$ である「 $\text{Fuc}\alpha 1, 3\text{GalChol}$ 」、Gが $\text{Gal}\beta$ である「 $\text{Gal}\beta\text{Chol}$ 」及び比較としてGがHである「 Chol 」を用い、これらの $20\mu\text{mol}/\text{ml}$ （クロロホルム／メタノール=5/1, v/vに溶解）溶液を出発物質とした。

1α -ジパルミトイルフォスファチジルコリン、ステアリルアミン及び上記のコレスタノール化合物を52/8/20（モル比）の割合で $700\mu\text{l}$ となるように混合し、次いで有機溶媒（クロロホルム／メタノール=2/1, V/V) 300 μl 及び蒸留水1mlを添加混合した。その後、ロータリーエヴァポレーターにて有機溶媒を完全に除去した後、凍結乾燥操作を行ない、水分を完全に除去いた。該凍結乾燥品は、PBS 1ml中に溶解し、超音波処理（15W, 15分）を行なうことによりリポソームを粒子径2-4 μm 程度に均一化し、実施例2及び3に供した。

【0038】

実施例2 リポソーム化コレスタノール化合物による細胞増殖阻害効果

培養癌細胞株（colon 26 wild）を96穴プレートに、 1×10^4 cells/ $100\mu\text{l}/\text{well}$ となるように播種した後、コレスタノール化合物（ $\text{GalNAc}\beta 1, 4\text{GalChol}$ 、 $\text{Fuc}\alpha 1, 3\text{GalChol}$ 、 $\text{Gal}\beta\text{Chol}$ 、 Chol ）及び実施例1で得られたリポソーム化コレスタノール化合物を、添加し3日間37℃にてインキュベートした。その後、MTTアッセイを行ない細胞数を決定した。なお、増殖抑制率は以下の式に従って求めた。

【0039】

細胞増殖阻害率（CPI率） (%)

$$= (1 - \frac{\text{処理細胞におけるOD}}{\text{未処理細胞におけるOD}}) \times 100$$

【0040】

その結果、単独ではほとんど効果を示さなかったFuc α 1, 3GalCholは、リポソーム化することによって著しい細胞増殖抑制効果を示した。また、従来より細胞増殖阻害効果を示していたGalNAc β 1, 4GalCholは、リポソーム化することにより更に強い細胞増殖阻害効果を示すことが判明した(図1、2及び3)。

【0041】

実施例3 リポソーム化コレスタンオール化合物による腹膜播種抑制効果

(1) リポソーム化Fuc α 1, 3GalCholの粒子径による影響

Balb/cマウス(8週齢、雌)に対し、癌細胞株(colon 26 wild, 5×10⁴cells/200μl)を腹空内投与した。次いで、12時間、24時間及び48時間後に異なる超音波処理時間(15W×5, 10, 15分)により調製したリポソーム化Fuc α 1, 3GalChol(2μmol/100μl)を腹腔内投与した。10日後、腸間膜における腫瘍数を測定した。超音波処理時間を長くしリポソーム粒子径を小さくするほど、腹膜播種抑制効果示すことが判明した(図4)。

【0042】

(2) リポソーム化GalNAc β 1, 4GalCholの腹膜播種抑制効果

Balb/cマウス(8週齢、雌)に対し、癌細胞株(colon 26 wild, 5×10⁴cells/200μl)を腹腔内投与した。次いで、24時間及び48時間後、超音波処理(15W、15分間)により調製したリポソーム化GalNAc β 1, 4GalChol(2μmol/100μl)を腹腔内投与した。10日後、腸間膜における腫瘍数を、21日後に大網及び腸間膜において形成した腫瘍重量を測定した。その結果、リポソーム化GalNAc β 1, 4GalChol投与により良好な腹膜播種抑制効果を示すことが判明した(図5及び6)。

【0043】

(3) リポソーム化FucGalChol及びFucGalChol単独投与での腹膜播種抑制効果の比較

Balb/cマウス(8週齢、雌)に対し、癌細胞株(colon 26 wild, 5×10⁴cells/200μl)を腹腔内投与した。次いで、0、24及び48時間後に超音波処理(

15W、15分間)により調製したリポソーム化Fu c Gal Chol及びFu c Gal Cholの腹腔内投与を行った(いずれも $2\mu\text{mol}/100\mu\text{l}$)。10日後、腸間膜に形成された腫瘍数を測定した。

その結果、無処理、Fu c Gal Chol投与群に比べて、リポソーム化Fu c Gal Chol投与群では、腫瘍の形成が強く抑制されていることが判明した(図7)。

【0044】

【発明の効果】

本発明のリポソームは、従来、コレスタノール化合物(1)のみの投与で、抗腫瘍作用を発揮しづらかった癌細胞に対しても優れた抗腫瘍効果を示し、当該化合物の持つ抗腫瘍作用を最大限に発揮せしめる。従って、本発明によれば、抗癌剤としてより有用なコレスタノール化合物の製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、リポソーム化GlcNAc β 1, 4GalCholの癌細胞増殖阻害効果を表した図である。図中、-Lipoはリポソームであることを示す。

【図2】

図2は、リポソーム化Fu c α 1, 3GalCholの癌細胞増殖阻害効果を表した図である。図中、-Lipoはリポソームであることを示す。

【図3】

図3は、リポソーム化Gal β Cholの癌細胞増殖阻害効果を表した図である。図中、-Lipoはリポソームであることを示す。

【図4】

図4は、リポソーム化Fu c α 1, 3GalCholの粒子径の違いによる腹膜播種抑制効果を表した図である。

【図5】

図5は、リポソーム化GlcNAc β 1, 4GalCholの腹膜播種抑制効果を表したもので、特に腫瘍形成数を測定した図である。

【図6】

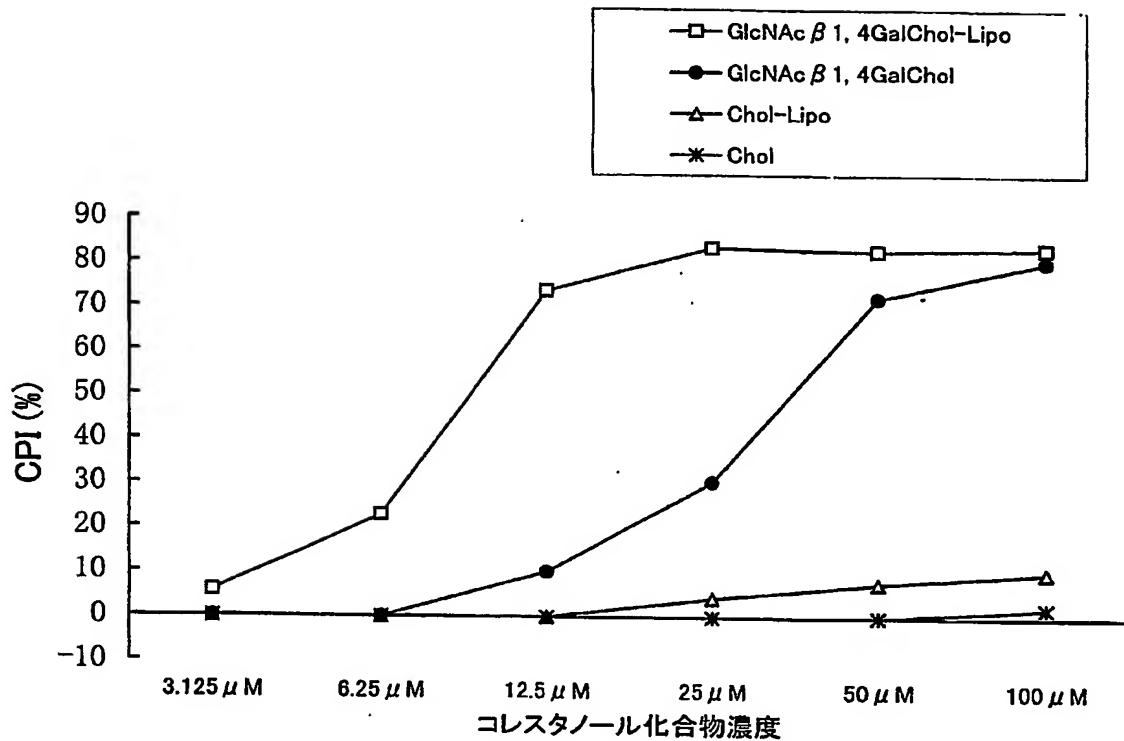
図6は、リポソーム化G1cNAc β 1, 4GalCholの腹膜播種抑制効果を表したもので、特に腫瘍重量(g)を測定した図である。

【図7】

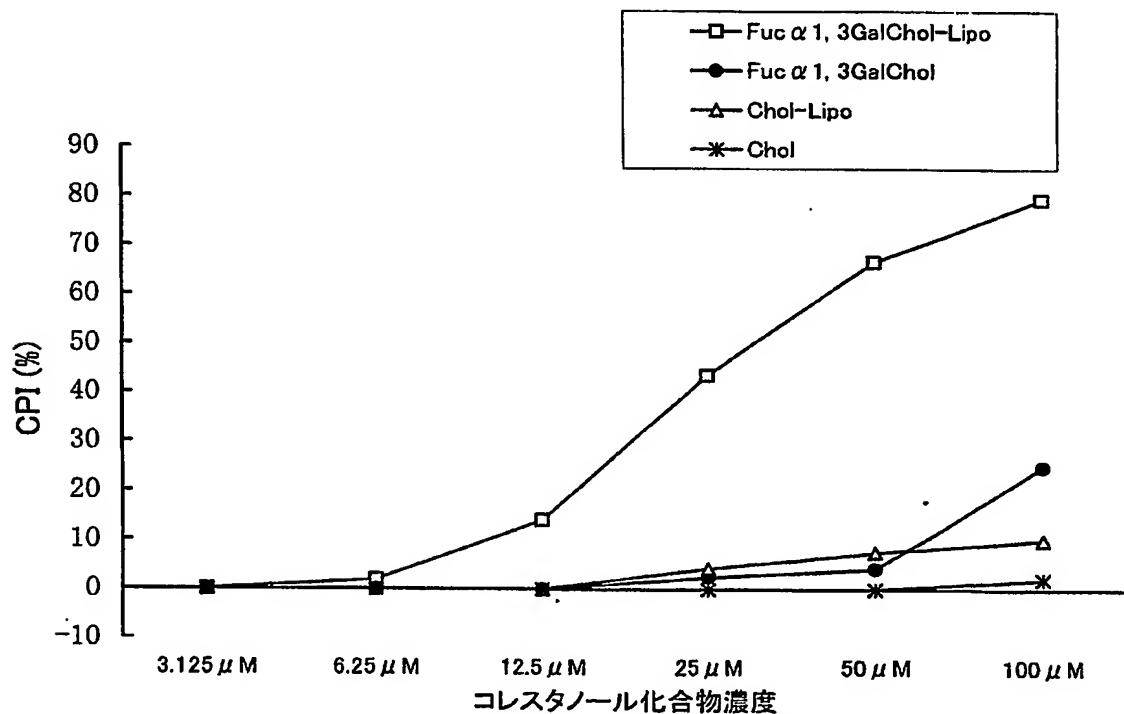
図7は、リポソーム化FucGalChol及びFucGalChol単独投与での腹膜播種抑制効果を比較したもので、特に腫瘍形成数を測定した図である。

【書類名】 図面

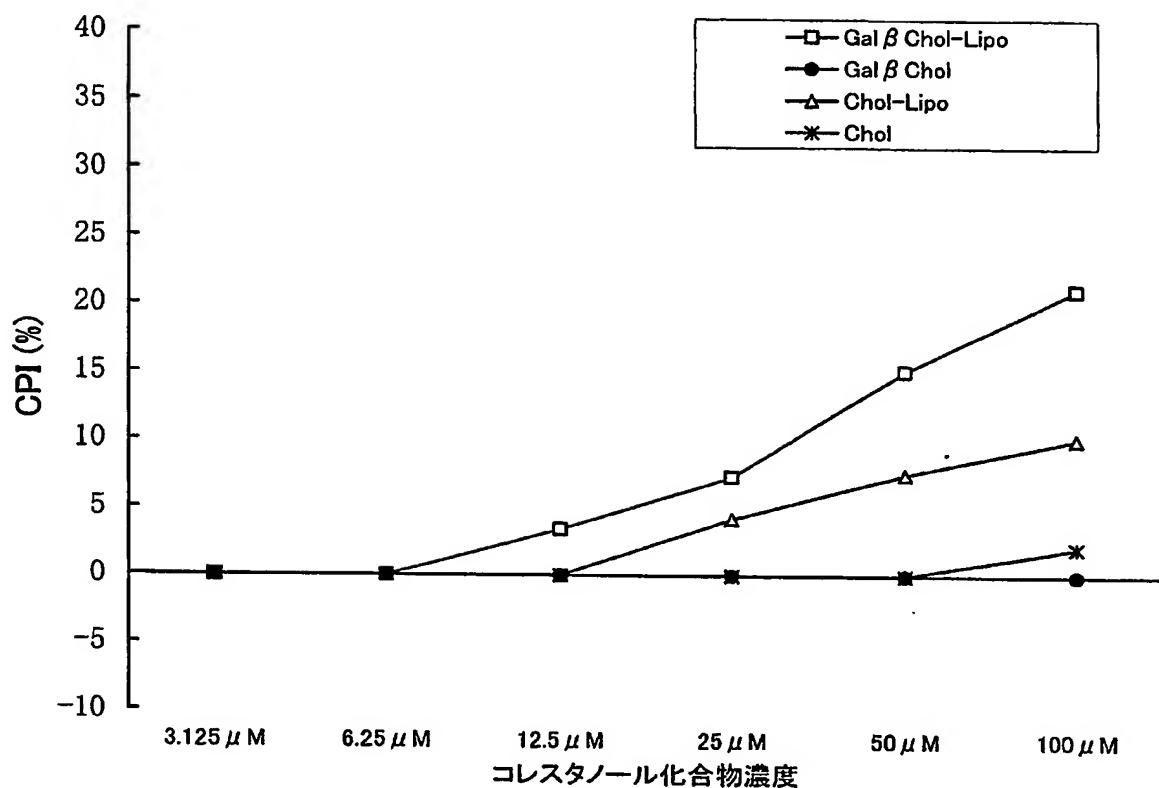
【図1】



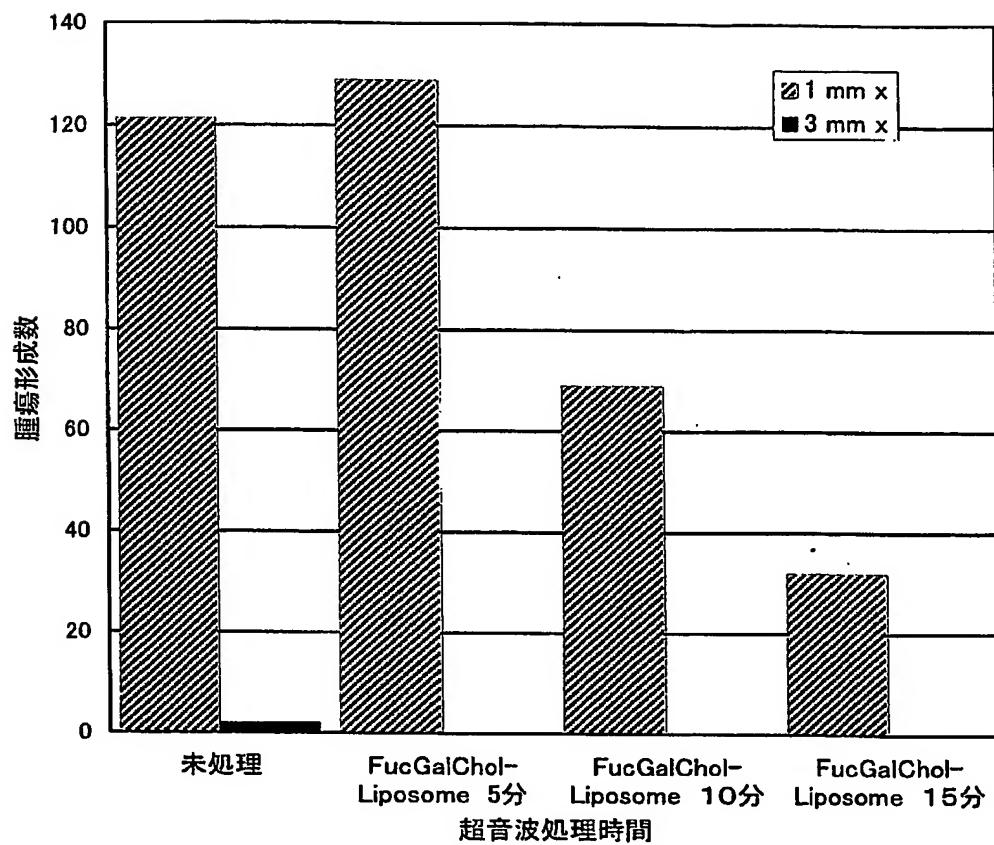
【図2】



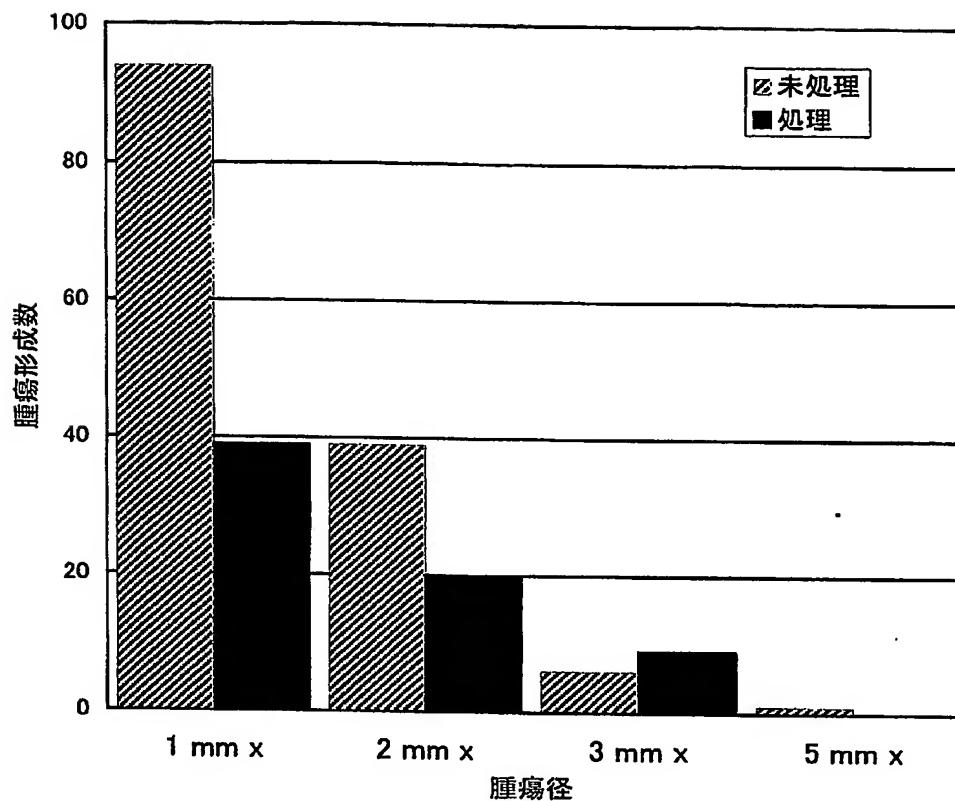
【図3】



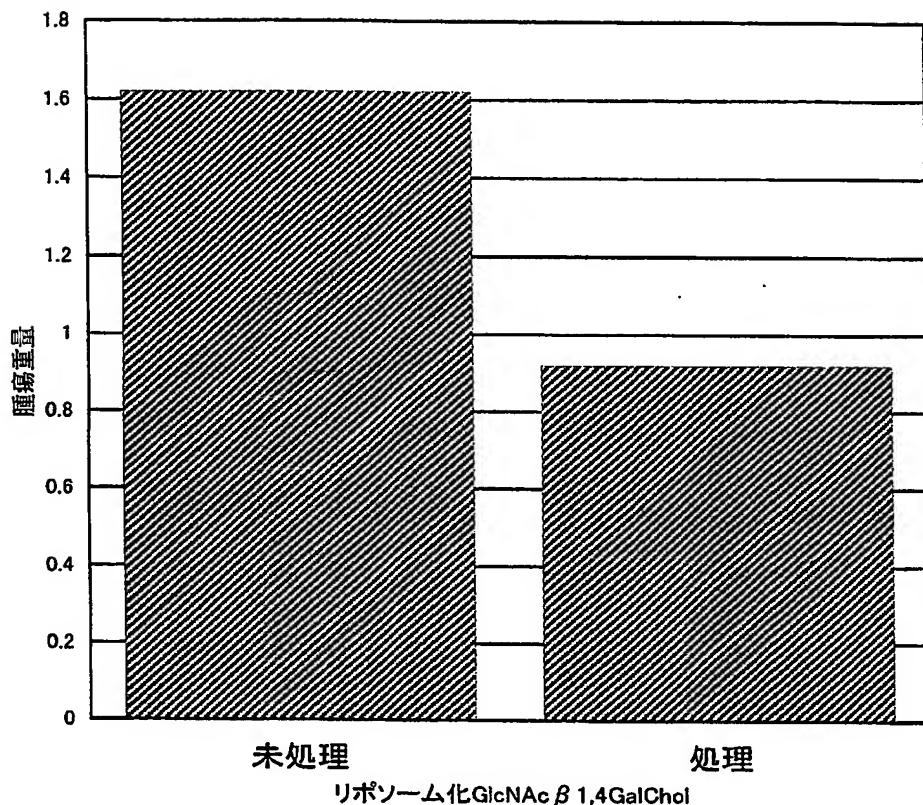
【図4】



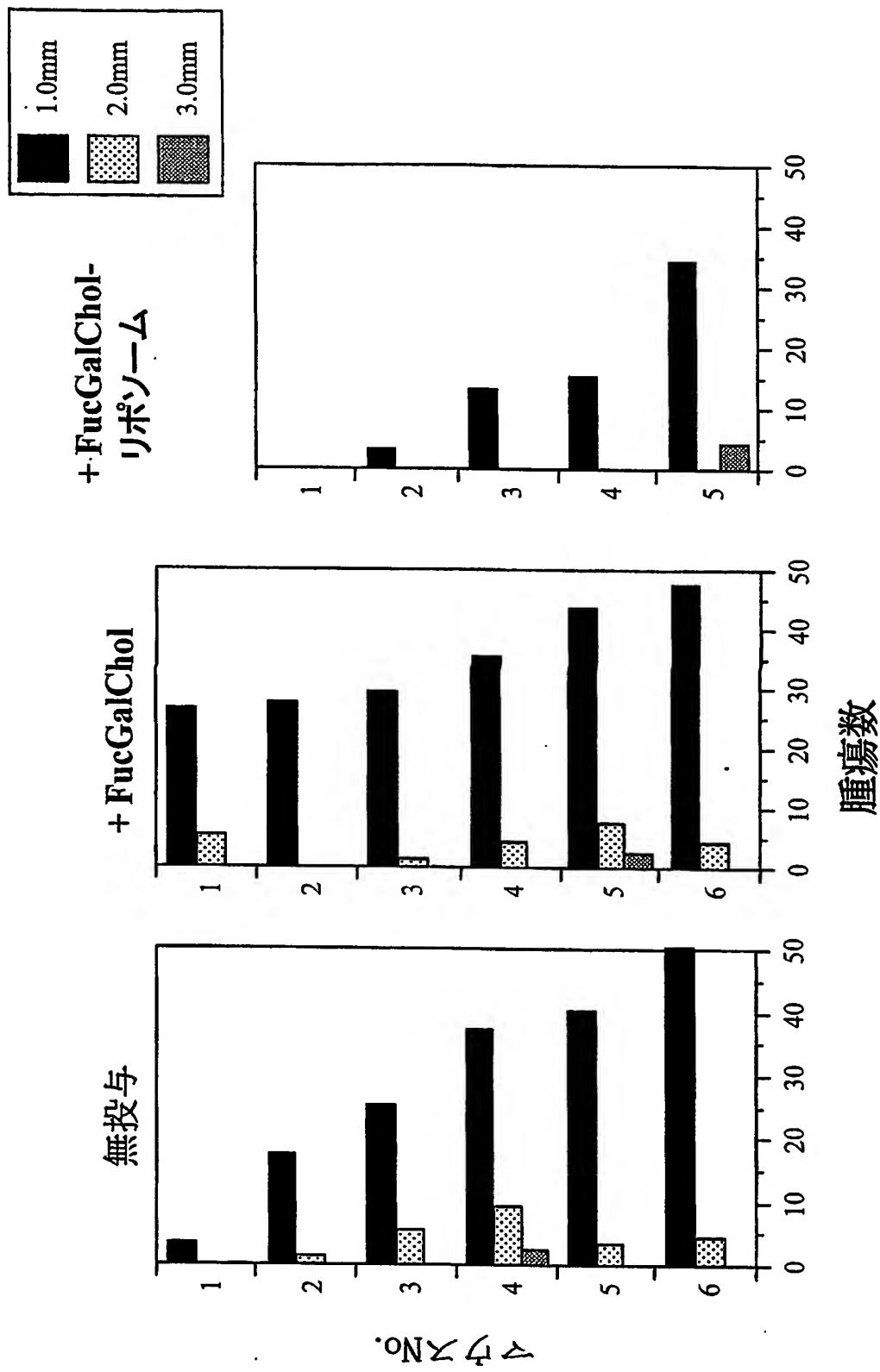
【図5】



【図 6】



【図7】



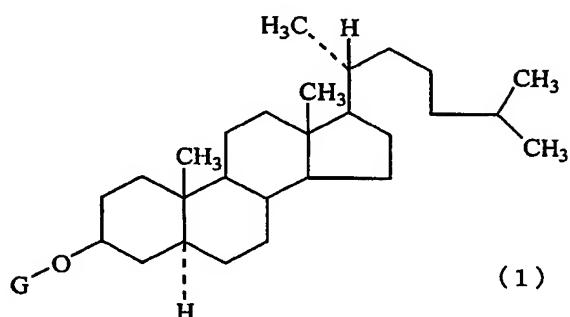
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗腫瘍剤として有用なコレステノール化合物の効果を最大限に發揮し得る製剤を提供する。

【解決手段】 下記式(1)：

【化1】



[式中、GはGlcNAc-Gal-、GlcNAc-Gal-Glc-、Fuc-Gal-、Gal-Glc-又はGal-を示す。]

で示されるコレステノール化合物、リン脂質及び正電荷供与物質を含有するリボソーム。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-198476
受付番号	50301187342
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成15年 7月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 7月17日
-------	-------------

【書類名】 出願人名義変更届
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-198476
【承継人】
 【識別番号】 000206956
 【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社
【承継人代理人】
 【識別番号】 110000084
 【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
 【代表者】 高野 登志雄
【承継人代理人】
 【識別番号】 100068700
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 有賀 三幸
【承継人代理人】
 【識別番号】 100077562
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 登志雄
【承継人代理人】
 【識別番号】 100096736
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中嶋 俊夫
【承継人代理人】
 【識別番号】 100089048
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 浅野 康隆
【承継人代理人】
 【識別番号】 100101317
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 的場 ひろみ
【承継人代理人】
 【識別番号】 100117156
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 村田 正樹
【承継人代理人】
 【識別番号】 100111028
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山本 博人
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 164232
 【納付金額】 4,200円
【提出物件の目録】
 【包括委任状番号】 0212889
 【包括委任状番号】 9705871
 【包括委任状番号】 9913220
 【包括委任状番号】 0100430

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-198476
受付番号	50400799003
書類名	出願人名義変更届
担当官	鎌田 桢規 8045
作成日	平成16年 6月21日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成16年 5月13日
【承継人】	
【識別番号】	000206956
【住所又は居所】	東京都千代田区神田司町2丁目9番地
【氏名又は名称】	大塚製薬株式会社
【承継人代理人】	申請人
【識別番号】	110000084
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル
【氏名又は名称】	特許業務法人アルガ特許事務所
【承継人代理人】	
【識別番号】	100068700
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル 特許業務法人 アルガ特許事務所
【氏名又は名称】	有賀 三幸
【承継人代理人】	
【識別番号】	100077562
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル 特許業務法人 アルガ特許事務所
【氏名又は名称】	高野 登志雄
【承継人代理人】	
【識別番号】	100096736
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル 特許業務法人 アルガ特許事務所
【氏名又は名称】	中嶋 俊夫
【承継人代理人】	
【識別番号】	100089048
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル 特許業務法人 アルガ特許事務所

【氏名又は名称】 浅野 康隆

【承継人代理人】

【識別番号】 100101317

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同
ビル 特許業務法人 アルガ特許事務所
的場 ひろみ

【氏名又は名称】

【承継人代理人】

【識別番号】 100117156

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同
ビル 特許業務法人 アルガ特許事務所
村田 正樹

【氏名又は名称】

【承継人代理人】

【識別番号】 100111028

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同
ビル 特許業務法人 アルガ特許事務所
山本 博人

特願 2003-198476

出願人履歴情報

識別番号 [000153258]

1. 変更年月日 1991年 9月25日

[変更理由] 住所変更

住所 群馬県高崎市西横手町351番地1
氏名 株式会社日本抗体研究所

特願 2003-198476

出願人履歴情報

識別番号 [000206956]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
氏名 大塚製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.